

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. August 2005 (11.08.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/073705 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **G01N 27/403**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/050332

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Januar 2005 (26.01.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 004 653.0 29. Januar 2004 (29.01.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];
Wittelsbacherplatz 2, 80333 München (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BARLAG, Heike**
[DE/DE]; Äussere Laufer Gasse 10, 90403 Nürnberg
(DE). **GUMBRECHT, Walter** [DE/DE]; In der Röte
1, 91074 Herzogenaurach (DE). **STANZEL, Manfred**
[DE/DE]; Taunusstrasse 100, 91056 Erlangen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **SIEMENS AKTIENGE-
SELLSCHAFT**; Postfach 22 16 34, 80506 München
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

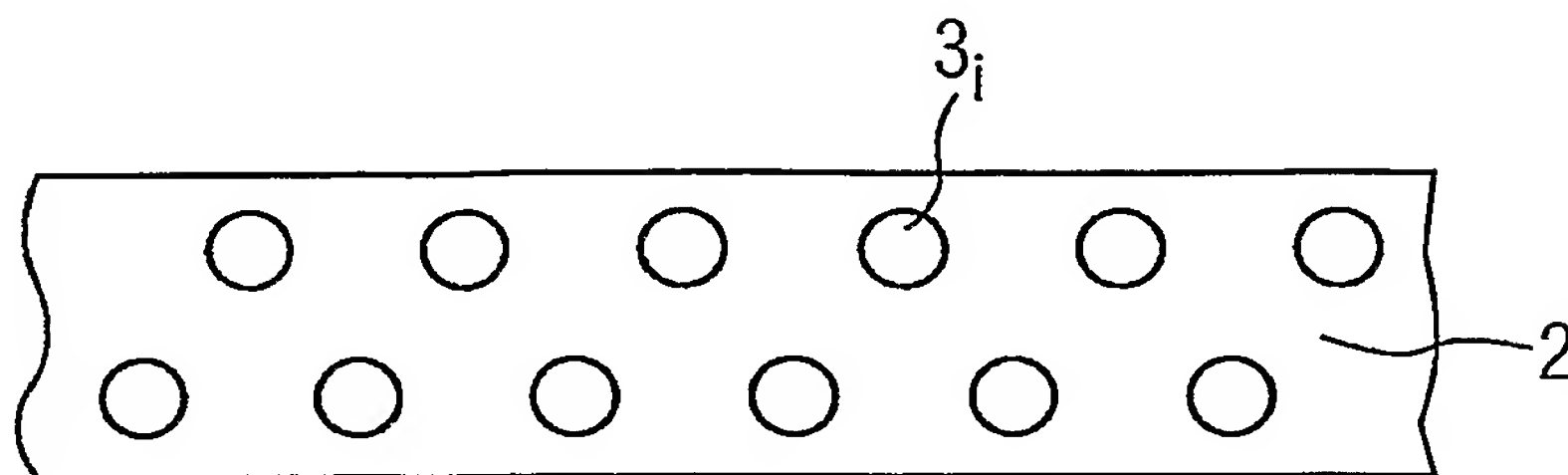
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ELECTROCHEMICAL TRANSDUCER ARRAY AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: ELEKTROCHEMISCHES TRANSDUCER-ARRAY UND DESSEN VERWENDUNG



insulated the one from the other and which serve as sensor areas (12_i). The metal substrate (1) used is self-contained so that the
structured metal areas can be contacted from the lower side.

(57) Abstract: Electrochemical
transducer arrays are already known from
the prior art. According to the invention,
the transducer array is provided with at
least one flexible, planar metal substrate
(1) on which at least one flexible insulator
(2) having a firm connection between the
metal surface and the insulator surface
is disposed. The metal substrate (1) and
the insulator (2) disposed thereon are
structured in such a manner as to give
metal areas (11_i) which are electrically

(57) Zusammenfassung: Elektrochemische Transducer-Arrays sind bekannt. Erfindungsgemäss ist wenigstens ein flexibles, plana-
res Metallsubstrat (1) vorhanden, auf dem mindestens ein flexibler Isolator (2) mit fester Verbindung von Metalloberfläche und der
Isolatoroberfläche angeordnet ist, wobei das Metallsubstrat (1) und der darauf befindliche Isolator (2) derart strukturiert sind, dass
elektrisch gegeneinander isolierte Metallflächen (11_i) vorliegen, die als Sensorflächen (12_i) dienen. Dabei ist das Metallsubstrat (1)
freitragend, so dass die strukturierten Metallbereiche von der Unterseite her kontaktierbar sind.

WO 2005/073705 A1

Beschreibung

Elektrochemisches Transducer-Array und dessen Verwendung

- 5 Die Erfindung bezieht sich auf ein elektrochemisches Transducer-Array und weiterhin auf spezifische Verwendungen eines solchen Transducer-Arrays.

10 Elektrochemische Transducer werden im Allgemeinen in die drei Gruppen potentiometrisch, konduktometrisch und amperometrisch unterteilt. Bei den potentiometrischen Transducern wird das Potenzial gegen eine Referenzelektrode gemessen. Auf dieser Basis funktionieren ionenselektive Sensoren. Dabei wird die Elektrode mit einer ionenselektiven Membran beschichtet. Das
15 Potenzial der Elektrode ist dann ein Maß für die Konzentration der entsprechenden Ionen. Mittels einer gaspermeablen Membran kann so auch ein potentiometrischer pCO₂-Sensor realisiert werden.

20 Bei den amperometrischen Transducern hingegen wird eine Spannungsdifferenz zwischen zwei Elektroden erzeugt, bei der die zu detektierende Substanz umgesetzt wird. Die bei der Reduktion oder Oxidation fließenden Ströme ergeben das Messsignal. Eine breite Anwendung finden sie als Sauerstoffsensoren oder
25 biochemische Sensoren. Beim Clark-analogen Sauerstoffsensor wird eine gaspermeable Membran auf den amperometrischen Sensor gebracht. Bei den biochemischen Sensoren werden molekulare Erkennungssysteme, z. B. Haptene, Antigene oder Antikörper, auf oder in der Nähe der Elektroden platzieren. Das
30 Zielmolekül bindet daran und wird entweder direkt oder über Zwischenschritte mit einem Enzymlabel versehen. Wird nun das entsprechende Enzymsubstrat zugegeben, setzt das Enzym eine Substanz frei, die detektiert werden kann. Dies geschieht entweder optisch oder elektrochemisch. Es handelt sich hier
35 um den so genannten ELISA-Test (Ezyme Linked Immuno Sorbent Assay). Auf ähnlichem Weg lassen sich auch DNA-Analyseverfahren durchführen.

Die für die elektrochemische Detektion verwendeten Transducer müssen Elektroden beinhalten, die elektrisch einzeln kontaktiert sind. Im Anwendungsfall des potentiometrischen Transducers muss das sich einstellende Gleichgewichtspotenzial gegen eine Referenzelektrode messbar sein. Bei amperometrischen und konduktometrischen Transducern müssen die Elektroden potentiostatierbar sein und der Stromfluss über die Elektroden muss einzeln erfasst werden können.

10

Ein Beispiel für planare ionenselektive Sensoren ist in E. Jacobs et al, "Analytical Evaluation of i-STAT Portable Clinical Analyzer and Use by Nonlaboratory Health-Care Professionals", Clinical Chemistry, 39, 1069 ff. (1993) beschrieben. Es handelt sich hier um ein Siliziumsubstrat mit Dünnfilm-Elektroden und ionenselektiven Membranen. Sensorelektroden und Kontakte liegen dabei auf derselben Seite des Silizium-Substrats. Um daher die Kontaktflächen und die Durchflussszelle für den Analyten zu trennen, muss das Substrat deutlich größer sein als die eigentlich von den Sensoren benötigte Fläche.

15

20

Ebenfalls in Silizium-Technologie sind verschiedene Biochips gefertigt und in R. Thewes et al, "Sensor Arrays for Fully Electronic DNA Detection on CMOS", ISSCC Digest of Tech. Papers, 2002, 350 ff., beschrieben. Vorteilhaft ist hier die Integration von CMOS-Schaltungstechnik, Signalverarbeitung (Multiplexing) und Analog-Digital-Wandlung in die Sensorplattform selbst. So kann eine hohe Anzahl von Sensoren auf kleinster Fläche realisiert werden. Nachteilig wirken sich die Kosten für die Herstellung eines solchen Chips und die aufwändige Handhabung (Kontaktierung) aus. Für die so genannten low-density Arrays mit weniger als 100 Sensoren pro Quadratzentimeter sind daher die Kosten pro Einzelsensor hoch.

25

30

35

Eine Alternative bietet theoretisch die Verwendung von Polymerträgern mit aufgebrachtten Elektroden. Diese können aufge-

dampft oder aufgedruckt sein. Mit dieser Methode lassen sich preisgünstig einzelne Sensoren, z. B. Glucose-Sensoren realisieren [WO2002/02796-A2]. Für Arrays ist sie jedoch weniger geeignet, da die Leiterbahnstrukturen grob sind und daher die
5 Zahl der elektrischen Kontakte stark eingeschränkt ist.

Im vorbekannten eSensor™ von der Fa. Motorola wird zur Realisierung eines "low-density"-DNA-Detektions-Systems Leiterplattentechnik verwendet. Dabei werden auf der Metallisierungsebene sowohl die Sensorflächen als auch die Leiterbahnen und Kontakte ausgeführt. Das Produkt ist eine starre Leiterplatte mit Sensoren und Kontakten auf der gleichen Seite. Rückseitige Kontakte sind mit einer Durchkontaktierung zu realisieren. Diese Technik ist bei großtechnischen Fertigungen
15 aber nur teuer umzusetzen.

Weiterhin sind beispielsweise aus der EP 0 504 196 B1 sowie der DE 197 17 809 U1 so genannte Mikroelektroden-Arrays bekannt, bei denen die Sensorkavitäten eine möglichst geringe Fläche haben. Aus der DE 199 16 921 A1 ist ein Verfahren zur Herstellung von paarweise angeordneten Arrays aus Mikroelektroden bekannt, bei denen der Träger entweder Silicium oder Kunststoff ist. Dabei sollen die einzelnen Elektroden separat ansteuerbar sein. Als Anwendung wird speziell die DNA-Analyse
25 genannt.

Schließlich ist aus der WO 2004/001404 A1 ein Array von Mikroelektroden bekannt, bei dem die Struktur variiert werden kann. Träger des Arrays sind hier Glas und/oder Captanfolien, wobei eine einzige Bezugselektrode benutzt wird. Schließlich
30 ist aus der DE 199 29 264 A1 ein Universaltransducer für Chemo- und Biosensoren bekannt, bei dem ein mehrlagiges System mit isolierenden Schichten und Elektrodenschichten, die als Arbeits-, Bezugs- und Gegenelektroden genutzt werden, vorhanden sind.
35

Bei der Vielzahl der bekannten Transducer-Arrays wird also insbesondere Wert auf spezifische Mikroelektroden gelegt, wobei die Kontaktierung immer von oben erfolgt.

- 5 Ausgehend von dem gesamten umfassend abgehandelten Stand der Technik ist es Aufgabe der Erfindung, ein geeignetes Transducer-Array zu schaffen, das einfach zu handhaben und preiswert in der Herstellung ist. Daneben sollen vorteilhafte Verwendungen des Transducer-Arrays vorgeschlagen werden.

10

Die Aufgabe ist erfindungsgemäß durch die Merkmale des Patentanspruches 1 gelöst. Weiterbildungen sind in den abhängigen Ansprüchen angegeben. Bevorzugte Verwendungen des erfindungsgemäßen Transducer-Arrays sind Gegenstand der Ansprüche

15

26 und 27.

20

Beim erfindungsgemäßen Transducer-Array ist wenigstens ein flexibles, planares Metallsubstrat vorhanden, auf dem mindestens ein flexibler Isolator mit fester Verbindung von Metalloberfläche und Isolatoroberfläche angeordnet ist. Dabei sind sowohl das freitragende Metallsubstrat als auch der Isolator derart strukturiert, dass elektrisch gegeneinander isolierte Metallflächen, die Sensorflächen realisieren, gebildet werden, wobei die strukturierten Metallbereiche des freitragenden Metallsubstrates von der der Sensorfläche abgewandten bzw. von der dem Sensor gegenüberliegenden Seite e kontaktierbar sind. Dadurch ergibt sich eine einfache Messmöglichkeit mittels Nadelkontakte, insbesondere bei der dezentralen Messung mittels Chipkarten.

25

30

35

Besonders vorteilhaft ist bei der Erfindung die gute Handhabbarkeit des Produktes. Es handelt sich um einen Werkstoffverbund, der nur 100 µm bis 200 µm dick ist und eine beliebige Fläche einnehmen kann. Dadurch ist das Sensorarray hoch flexibel und kann bei entsprechender Geometrie auf Rollen geführt werden. Der Verbund besteht im einfachsten Fall aus einer Metall- und einer Isolatorschicht. Die Vorderseite des

Metallsubstrats ist von dem Isolator bedeckt, wobei nur kleinere Metallflächen frei bleiben, welche die Sensoren darstellen. In der Regel ist es erforderlich, dass die Sensoren im wässrigen Elektrolyten beständig sind und auch eine katalytische Aktivität für die Umsetzung der zu detektierenden chemischen Substanz haben. Um dies zu erreichen, können sie mit Edelmetallen wie Platin, Gold oder Silber beschichtet sein. Einige Flächen können je nach den Erfordernissen der Schaltungstechnik als Referenzelektroden oder Gegenelektroden ausgeführt werden. Insbesondere kann eine mit Silber beschichtete und chlorierte Sensorfläche als Referenzelektrode dienen.

Vorteilhafterweise wird die Metallschicht kann beidseitig genutzt. Die Sensoren liegen wie beschrieben auf der Vorderseite. Die Rückseite dient der Kontaktierung der Sensoren. Dabei ist die Metallschicht so strukturiert, dass jeder Sensor elektrisch von den anderen isoliert ist. Die dadurch entstehende rückseitige Metallfläche, die vorderseitig einem einzelnen Sensor entspricht, ist deutlich größer als die Sensorfläche. Daher kann die Kontaktierung an einer Stelle erfolgen, die nicht direkt unterhalb einer Sensorfläche liegt und von dem Isolator verstärkt ist. Da das Metallsubstrat selbsttragend ist, kann die Rückseitenkontaktierung aber auch unmittelbar unterhalb der Sensorfläche erfolgen, um somit eine besonders platzsparende Ausführungsform zu ermöglichen. Ein vorgeschlagener Weg zur Kontaktierung ist der Einsatz von Nadelkarten, die auch in den Anwendungsbeispielen zum Einsatz kamen.

Bei einem sehr großen bandförmigen Sensorarray ist es möglich die Sensoren nicht alle gleichzeitig zu kontaktieren, sondern in Form eines Magazins durch die Messvorrichtung zu schieben. Die Nadeln würden automatisch die aktuellen Sensorflächen kontaktieren und das Teilarray eines "Endlosarrays" stünde für die Messungen bereit. Dieses Vorgehen ist insbesondere für die Anwendung bei automatisierter Überwachung von Prozessen wichtig.

Eine wichtige Rolle in der Analytik (z. B. HTS: High Through-
put Screening) spielen Titerplatten. Diese enthalten 96
(8*12), 384 (16*24) bzw. 1536 (32*48) Plastikreaktionstöpf-
5 chen in den Rastermaßen 9 mm, 4,5 mm bzw. 2,25 mm. Teilweise
können in solchen Titerplatten optische Detektionsvorgänge
direkt durchgeführt werden. Dazu besitzen die Titerplatten
z. B. planare, optisch transparente Böden. Die erfindungsge-
mäßigen Transducer-Arrays können hier vorteilhaft zur elektro-
10 chemischen Detektion eingesetzt werden. Dazu werden diese an
die äußeren Abmessungen der Titerplatten bzw. an das Raster
der Reaktionstöpfchen angepasst. Sie bilden den Boden der Ti-
terplatten, so dass jedem Reaktionstöpfchen mindestens eine
Elektrode zugeordnet ist. Aufgrund der rückseitigen Kontak-
15 tierungsmöglichkeit der erfindungsgemäßen Transducer-Arrays
können alle Elektroden der Titerplatte gleichzeitig kontak-
tiert und somit ausgelesen werden.

Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Transducer-Arrays
20 vor allem gegenüber der Silizium-Chip-Technologie besteht in
der Struktur der Arrayoberfläche. Sie ist nicht eben. Statt-
dessen befindet sich jeder Sensor in einer Vertiefung, die
durch die Dicke des verwendeten Isolators vorgegeben wird.
Diese Kavitäten sind besonders geeignet, um Beschichtungen
25 aufzunehmen. Sie können die erwähnten Fänger für die DNA-
Analyse enthalten, Antikörper oder selektive Membranen.

In einer speziellen Anwendungsform kann die Kavität sogar ein
abgeschlossenes elektrochemisches System darstellen. Dazu
30 wird mindestens eine zweite Elektrode pro Kavität benötigt.
Diese kann entweder durch Teilung der Sensorfläche gebildet
werden oder durch die Einführung einer weiteren Elektrode,
die als Deckel über die Kavität gelegt wird. Wobei dieser De-
ckel kein fester Bestandteil des Sensorarrays ist, da zu-
35 nächst der Analyt in die Kavität eingebracht werden muss. Er
kann z. B. ebenfalls als Band mit dem Sensorarray zusammenge-
führt werden. Der Vorteil einer solchen geschlossenen Anord-

nung liegt darin, dass die zu detektierende Substanz in der Kavität eingeschlossen ist. Sie kann weder wegdiffundieren und damit das Signal schwächen, noch an einen anderen Sensor gelangen und dort eine falsches Signal auslösen.

5

Weitere Einzelheiten und Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Figurenbeschreibung von Ausführungsbeispielen anhand der Zeichnung in Verbindung mit den Patentansprüchen.

10

Es zeigen jeweils in schematischer Vereinfachung

Figur 1 und Figur 2 die Vorderseite und die Rückseite eines Transducer-Arrays,

15 Figur 3 eine Schnittdarstellung eines Transducer-Arrays gemäß Figur 1/2,

Figur 4 ein zweidimensionales Array in der Draufsicht,

Figur 5 eine Schnittdarstellung als Teilausschnitt des Transducer-Arrays gemäß Figur 4 mit zugehöriger Kontaktierung,

20

Figuren 6 bis 14 -Schnittdarstellungen verschiedener Varianten eines Transducer-Arrays gemäß Figur 1/2,

Figur 15 eine Messvorrichtung unter Verwendung eines Transducer-Arrays aus Figur 3 bis 14,

25 Figur 16 Ergebnisse der Anwendung eines Transducer-Arrays als ionenselektiver Sensor und

Figur 17 Ergebnisse der Anwendung eines Transducer-Arrays entsprechend einer der Figuren 1 bis 14 als DNA-Sensor.

30

Die Figuren 1 und 2 zeigen die Vorder- und Rückseite eines Sensorarrays bestehend aus einem Metallsubstrat 1 und einer Isolatorschicht 2. Auf der Vorderseite sind beispielsweise kreisförmige Vertiefungen 3_i , die als Kavitäten bezeichnet werden, dargestellt. Die Kavitäten 3_i entstehen durch die Strukturierung des Isolators 2. Auf dem Grund der Vertiefungen 3_i liegt die Oberfläche des Metallsubstrats frei.

35

Die Darstellung der Rückseite zeigt durch Striche die Auftrennung des Metallsubstrats 1 in voneinander isolierte Teile 10_i. Jede Metallinsel 10_i korrespondiert mit der Kavität 3_i einer Isolatoraussparung auf der Vorderseite. Auf der Rückseite sind durch Punkte die möglichen Kontaktstellen für eine sog. Nadelkarte zur selektiven elektrischen Kontaktierung der Metallflächen angedeutet.

Figur 3 zeigt ein Sensorarray in Seitenansicht und im Schnitt durch eine Reihe von Elektroden bzw. Sensoren. Die Trennlinien im Metallsubstrat 1 sind als singuläre Messelektroden 10_i mit Messfläche 12_i und gegenüberliegender Seite als Kontaktierungsfläche 11_i verdeutlicht. Darüber befindet sich der Isolator 2 aus einzelnen Elementen 20_i, welche die freitragenden Metallflächen zusammenhält und gegeneinander isoliert.

Figur 4 zeigt die Draufsicht auf ein zweidimensionales mxn-Sensorarray, bei dem die Kavitäten 3_i mit den Messflächen 12_i eng beieinander liegen. Angedeutet sind im Array die benachbarten Kavitäten 3_i und 3_{i+1} mit Messflächen, wobei das Array auf der der Sensorfläche 12_i abgewandten bzw. gegenüberliegenden Seite 11_i her kontaktierbar sein soll. Während in der Fläche des mxn-Arrays ein Sensor mit den anderen Sensoren unmittelbar benachbart ist, bleibt an der äußeren Sensorreihe ein seitlicher Metallbereich an der Rückseite zur Kontaktierung frei.

Figur 5 zeigt einen Ausschnitt des Sensorarrays gemäß Figur 4 mit von der Unterseite des Metallsubstrats 1 angesetzten Elektroden zwecks Messsignalabnahme. Auf die Messtechnik mit der zugehörigen Messvorrichtung und der dabei vorteilhafterweise verwendeten Elektrodenanordnung wird weiter unten anhand Figur 10 im Einzelnen eingegangen.

Bei der ersten Sensorfläche ist ein Kontakt 4a unmittelbar gegenüber der Sensorfläche zentrisch an der beidseitig frei-

liegenden Metallfläche 11_i angesetzt. Bei der zweiten Sensorfläche können dagegen Kontaktierungen 4b gegenüber den Sensorflächen seitlich versetzt an der einseitig freiliegenden Metallfläche angesetzt werden, da hier hinreichend Platz verbleibt.

Figur 6 zeigt ein Sensorarray mit zwei Elektroden pro Kavität. Dazu wird das Metallsubstrat an dieser Stelle geteilt. Der entstandene Spalt wird durch eine zusätzliche Isolatorschicht 40i von der Unterseite her verschlossen. Dabei bleiben Kontaktflächen frei, die Messelektroden definieren. Eingetragen sind abwechselnd eine Arbeitselektrode WE und eine Gegenelektrode CE.

Figur 7 zeigt, dass mehrere Kavitäten vom gleichen Elektrolyten benetzt werden. Dann kann die Metallfläche der einen gegen die Metallfläche einer anderen Kavität polarisiert werden.

Figur 8 zeigt, dass eine der offenen Metallflächen auf der Vorderseite von einer dünnen Silber/Silberchloridschicht bedeckt ist. Diese Schicht 40₁ kann zusammen mit zwei weiteren benetzten Metallflächen in einer Dreielektrodenanordnung als Arbeitselektrode (WE), Counterelektrode (CE) und Referenzelektrode (Ref) mit einem Potentiostaten verbunden werden.

Figur 9 zeigt die Verwendung einer externen Referenzelektrode 15, die in den gemeinsamen Elektrolyten eintaucht, der auch mindestens zwei Metallflächen benetzt. Zusammen können sie in einer Drei-Elektrodenanordnung mit einem Potentiostaten verbunden werden.

Figur 10 zeigt eine externe Referenzelektrode, die in den gleichen Elektrolyten eintaucht, der auch mehrere Kavitäten mit jeweils zwei Elektroden benetzt. Die zwei Elektroden bilden zusammen mit der Referenzelektrode jeweils eine Dreielektrodenanordnung.

Figur 11 zeigt, dass die Elektrolyträume in jeder Kavität von den anderen Elektrolyträumen elektrisch isoliert sein können.

5 Figur 12 zeigt, dass ein elektrischer Leiter, der über den Kavitäten liegt als gemeinsame Gegenelektrode CE für alle Kavitäten verwendet werden kann. Jeweils zwischen der Metallfläche in der Kavität und der gemeinsamen Gegenelektrode wird eine Spannung angelegt.

10

Figur 13 zeigt, dass bei einem Sensorarray mit zwei Elektroden pro Kavität 3_i und 3_{ii} eine der beiden Elektroden mit Silber/Silberchlorid (Ag/AgCl) beschichtet ist. Diese beschichtete Elektrode wird als Referenzelektrode zusammen mit der
15 zweiten Elektrode in der Kavität als Arbeitselektrode und der bedeckenden Gegenelektrode in einer Dreielektrodenanordnung mit einem Potentiostaten verbunden.

Figur 14 zeigt, dass eine die Messanordnung bedeckende Elektrode auf der Elektrolytseite mit Silber/Silberchlorid beschichtet ist. Das Sensorarray hat pro Kavität zwei Elektroden. Damit lässt sich mit diesen zwei Elektroden als Arbeitselektrode WE und Gegenelektrode CE und der Deckelektrode als Referenzelektrode eine Drei-Elektrodenanordnung realisieren.

25

Aus der Figur 15 ist die Messvorrichtung im Einzelnen ersichtlich. Dabei wird von der Methodik des "gepulsten" Redox-Cyclings gebraucht gemacht, das im Einzelnen in einer parallelen Anmeldung der Anmelderin mit gleicher Anmeldepriorität
30 und der Bezeichnung "Verfahren zur Messung der Konzentration oder Konzentrationsänderung einer redoxaktiven Substanz und zugehörige Vorrichtung" beschrieben.

Außer durch ein Transducer-Array 100, das anhand der Figuren
35 3 bis 14 in verschiedenen Varianten beschrieben wurde, ist der Messaufbau im Wesentlichen durch einen geeigneten Potentiostaten 5 in Kombination mit einem Pulsgenerator 6 reali-

siert, der optional Rechteck-, Dreieck- oder Sinuspulse liefert. Durch zwei Operationsverstärker 7 bzw. 7', von denen, von denen einer mit "Ground"-Potenzial verbunden ist und einem definierten Messwiderstand wird der Potentiostat 5 derart
5 konzipiert, dass geeignete Potenziale bereitgestellt werden. Dabei können die Pulslänge, die Wiederholrate und die Höhe des Potenzials vorgegeben werden. Insbesondere die Pulslängen der Messphasen und die Relaxationsphasen können separat einstellbar und unterschiedlich lang sein. Auch die Potenziale
10 können unterschiedlich groß sein.

Dem Transducer-Array 100 sind die einzelnen Elektroden zugeordnet, die bestimmungsgemäß eine Referenzelektrode RE (= reference electrode), eine Gegenelektrode CE (= counter electrode)
15 trode) und wenigstens eine Messelektrode WE (= working electrode) realisieren. Diese Elektroden sind als Drei-Elektrodenanordnung mit dem Potentiostaten 5 verbunden. Das Signal des Potentiostaten 5 wird an eine in Figur 9 nicht im Einzelnen dargestellte Signalverarbeitungseinheit angeschlossen,
20 mit welcher eine Auswertung unter Berücksichtigung obiger Ausführungen zur Messmethodik und Genauigkeit erfolgt. Im Allgemeinen ergibt sich $U_{out} \sim I$ als zur Auswertung des in Figur 15 dargestellten Signalverlaufes.

25 In spezifischer Weiterbildung wird ein Transducer-Array gemäß einem der vorstehend beschriebenen Beispiele als ionenselektiver Sensor verwendet: Für diese Beispielanwendung kommt ein Sensorarray bestehend aus einer Metall- und einer Isolatorschicht zum Einsatz. Der Durchmesser der Kavitäten beträgt
30 0,8 mm, die Tiefe 90 μm und der Abstand zwischen zwei benachbarten Elektroden 1 mm. Die Elektrodenoberflächen sind mit einer 2,3 μm dicken Goldschicht bedeckt. Insgesamt besteht das Array aus 4 Elektroden, wovon eine als Silberchlorid-Referenzelektrode ausgeführt ist. Die anderen 3 Elektroden
35 wurden mit einer ionenselektiven Membran beschichtet. Als Beispiel sei hier die Ammonium-selektive Membran angeführt.

Die Membranzusammensetzung entsprach der Empfehlung von Fluka:

- 1.00 wt% Ammonium Ionophore I (Fluka 09877)
- 33.00 wt% Poly(vinyl chlorid) high molecular weight
5 (Fluka 81392)
- 66.00 wt% Dibutyl sebacate (Fluka 84838)

Insgesamt 100 mg der Reagenzien wurden in 550 µl eines Gemischs aus Cyclohexan und THF im Verhältnis 8:2 gelöst. Von
10 dieser Lösung wurden jeweils 35 nl, 45 nl und 60 nl in die drei Sensorkavitäten gespottet, so dass drei Membranen unterschiedlicher Dicke entstanden sind. Sie wurden mehrere Stunden an der Luft getrocknet.

15 Das Sensorarray wurde in einen 100 µm tiefen Durchflusskanal eingesetzt und dann Lösungen verschiedener NH_4NO_3 -Konzentrationen darübergepumpt. Die Lösungen enthielten außerdem 100 mM Tris(hydroxymethyl)aminomethan/Salzsäure zur Pufferung bei pH8. Über einen hochohmigen Widerstandsmesser wurde dann
20 die Potenzialdifferenz zwischen den membranbeschichteten Elektroden und der Bezugselektrode gemessen. Die folgende Abbildung zeigt die Potenzialänderung des Sensors als Funktion der NH_4^+ -Konzentration für die drei Membrandicken.

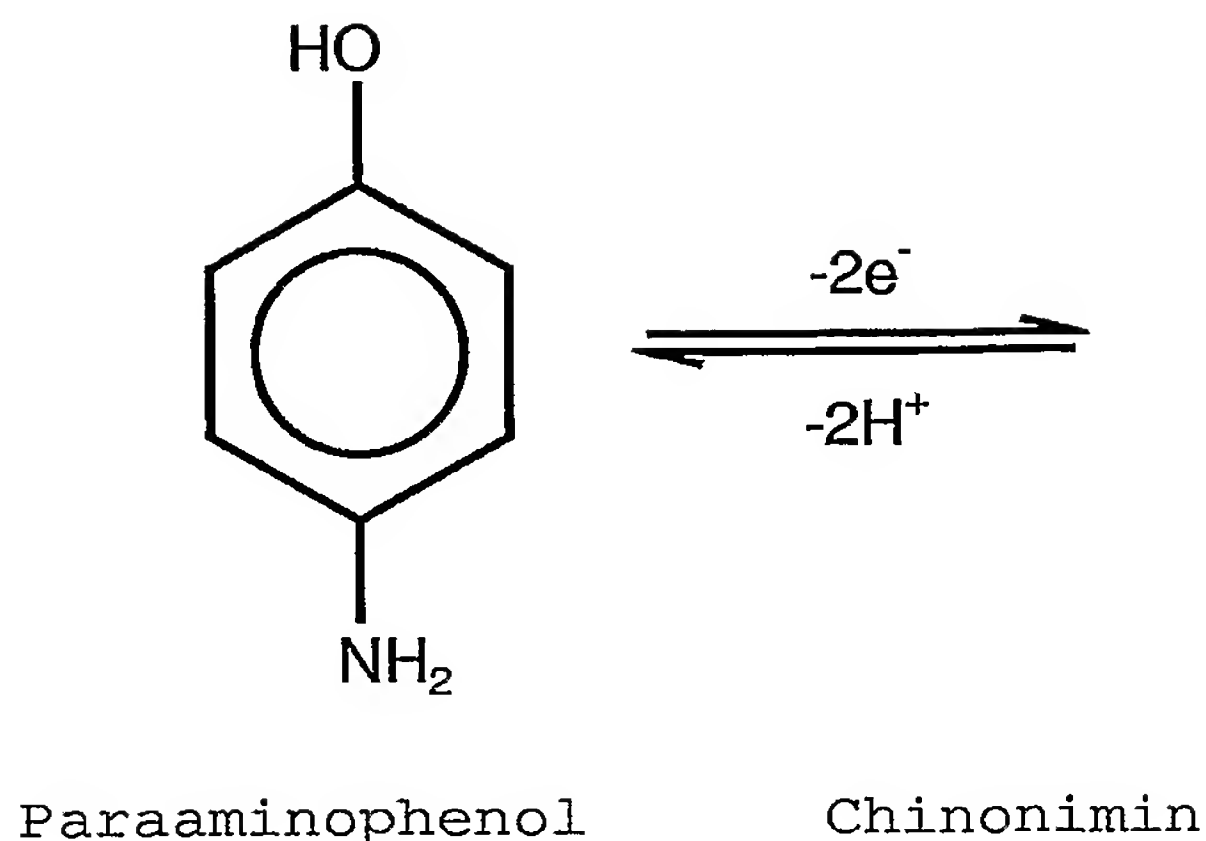
25 Die Figur 16 zeigt die Abhängigkeit des Potentials von der Säurekonzentration. Aufgetragen auf der Abszisse ist die Konzentration von NH_4NO_3 in mol/l und auf der Ordinate das elektrochemische Potential ϕ gegenüber einer Ag/AgCl-Elektrode. Die Graphen 161 bis 164 zeigen Kennlinien für unter-
30 schiedliche Membranen.

Die Steigungen der Ausgleichsgeraden betragen von der dünnsten zur dicksten Membran 54 mV, 52 mV und 48 mV. Diese Werte liegen etwas unterhalb des theoretischen Werts bei Raumtemperatur von 59 mV.
35

In anderer Weiterbildung wird ein Transducer-Array gemäß einem der anhand der Figuren 3 bis 14 angegebenen Beispiele als DNA-Sensor verwendet:

- 5 Das verwendete Sensorarray entspricht der in vorangehendem Beispiel bereits beschriebenen Anordnung, wobei vier Elektrodenflächen verwendet werden. Eine der Elektrodenflächen ist als Referenzelektrode Ref ausgeführt, eine andere wird als Gegenelektrode CE (Counter Electrode) verwendet und die zwei
10 weiteren Elektrodenflächen dienen als Messelektroden bzw. sog. Arbeitselektrode WE (Working Electrodes). Auf der einen Arbeitselektrode wird eine synthetische Oligonukleotidsequenz der Länge 25 mittels einer endständigen Thiolgruppe an der Goldoberfläche verankert. Die zweite Messelektrode bleibt
15 frei.

Es wurden beide Oberflächen mit einer Lösung von 1 mg Rinder-serumalbumin pro ml 15 Minuten inkubiert und anschließend das Sensorarray in einen 100 µm tiefen Durchflusskanal einge-
20 setzt. Zunächst werden 10 µl einer 10 µM biotinilierten Zielsequenz innerhalb von ca. 5 Minuten über die Elektroden gepumpt. Dann wird nach einem Waschschrift eine Lösung von Streptavidin markierter alkalischer Phosphatase darüber gegeben. Das Waschen erfolgt mit einer Pufferlösung von 100 mM
25 Tris(hydroxymethyl)aminomethan titriert auf pH8 mit Salzsäure, 130 mM NaCl. Nach abermaligem Waschen wird eine 2 mM Lösung des Enzymsubstrats Paraaminophenylphosphat (pAPP) in der Pufferlösung über das Sensorarray gepumpt. Bei Anwesenheit
des Enzyms alkalische Phosphatase wird das Enzymsubstrat pAPP
30 zu Paraaminophenol (pAP) umgesetzt. Das pAP wird bei entsprechendem Potenzial an der Elektrode zu Chinonimin oxidiert. Dieser Vorgang lässt sich auch umkehren, wobei das Chinonimin zu pAP wieder reduziert wird. Es gilt:



Referenzelektrode, Gegenelektrode und jeweils eine der beiden
 5 Messelektroden befinden sich in einer Dreielektrodenanordnung
 an einen Potentiostaten angeschlossen. Aufgrund der großen
 Elektrodenflächen würde ein potentiostatisches Messverfahren
 zu einer starken Verarmung des pAP führen. Es wird daher ein
 geeignetes Pulsverfahren verwendet.

10

Zu Beginn der Messung ist die Positivprobe, also die Elektro-
 de mit der Fängersequenz angeschlossen. Die Lösung mit dem
 10 Enzymsubstrat fließt zunächst über die Negativprobe, dann
 über die Positivprobe. Durch die Fließbewegung wird von dem
 15 Enzym gebildetes pAP von den Elektroden weggespült, so dass
 bei eingeschalteter Pumpe der Strom konstant und gering ist.
 Wird nun die Pumpe gestoppt steigt die pAP-Konzentration
 durch die Enzymaktivität mit der Zeit an. In der Messung
 zeigt sich dies durch einen starken Anstieg des Stromsignals
 20 mit 20 nA/s. Wird die Pumpe wieder eingeschaltet, so sinkt
 das Signal wieder auf den ursprünglichen Wert. Dieser Vorgang
 kann beliebig oft wiederholt werden.

In Figur 17 ist der Verlauf des Messstromes bei Pumpe
 25 "on"/"stopp" am Sensor mit positiver und negativer Probe ge-
 zeigt. Aufgetragen ist auf der Abszisse die Zeit t in s und
 auf der Ordinate der Strom I in nA. Der Graph 171 zeigt den
 Messstrom im Verlauf bei einer experimentellen Untersuchung.

Bei $t = 400\text{s}$ wurde auf die Negativprobe umgeschaltet. Hier sinkt der Strom beim Stoppen der Pumpe zunächst, bleibt dann kurze Zeit konstant und steigt dann langsam an. Dieser Anstieg wird durch die Diffusion von pAP von der positiven zur negativen Probe hin verursacht. Bei Pumpe on kommt ein Peakstrom hinzu, da der Elektrolyt zunächst von der positiven zur negativen Probe fließt und damit eine erhöhte pAP-Konzentration zur benachbarten Elektrode transportiert. Insgesamt ist die Diskriminierung von positiver und negativer Probe sehr gut.

15

Patentansprüche

1. Elektrochemisches Transducer-Array, mit folgenden Merkmalen:
- 5 - Es ist wenigstens ein flexibles, planares Metallsubstrat (1, 10_i) vorhanden, auf dem mindestens ein flexibler Isolator (2, 20_i) mit fester Verbindung von Metalloberfläche und der Isolatoroberfläche angeordnet ist,
 - das Metallsubstrat (1, 10_i) ist freitragend und derart
10 strukturiert, dass elektrisch gegeneinander isolierte Metallbereiche vorliegen und
 - der auf dem Metallsubstrat (1, 10_i) befindliche Isolator (2, 20_i) ist derart strukturiert, dass offene Metalloberflächen (12_i) als Sensorflächen in der Isolatorfläche (2,
15 20_i) verbleiben,
 - die strukturierten Metallbereiche (1, 10_i) sind von der der Sensorfläche (12_i) abgewandten bzw. gegenüberliegenden Seite (11_i) her kontaktierbar.
- 20 2. Transducer-Array nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Isolatorschicht (2) Kavitäten (3_i) über den Sensorflächen (11_i) ausbildet.
3. Transducer-Array nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, dadurch
25 gekennzeichnet, dass elektrische Kontaktierungen (4a, b, c) vorhanden sind, wobei die Kontaktierungen (4a, b, c) und die Sensorflächen (12_i) auf gegenüberliegenden Seiten der Metall/Isolator-Verbundes (1, 2) liegen.
- 30 4. Transducer-Array nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Kontaktierungen (4a, b, c) unmittelbar gegenüber den Sensorflächen an den beidseitig freiliegenden Metallbereichen (11_i) angesetzt sind.
- 35 5. Transducer-Array nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Kontaktierungen (4a, b, c) gegenüber den Sensorflä-

chen seitlich versetzt an den einseitig freiliegenden Metallbereichen (11_i) angesetzt sind.

5 6. Transducer-Array nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass eine einzelne Sensorfläche (101_i) mindestens zwei elektrisch getrennte Metallbereiche enthält.

10 7. Transducer-Array nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass auf der Kontaktseite zusätzliche Isolatorbereiche (40_i) sich ausbildende Spalten zwischen beiden Metallbereichen (10_i) verschließen.

15 8. Transducer-Array nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die zusätzlichen Isolatorbereiche (40_i) Metallbereiche (10_i) zur elektrischen Kontaktierung frei lassen.

20 9. Transducer-Array nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Sensorflächen (12_i) aus einem Edelmetall oder einer Edelmetalllegierung bestehen.

25 10. Transducer-Array nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Sensorflächen (12_i) mit einem Edelmetall oder einer Edelmetalllegierung beschichtet sind.

30 11. Transducer-Array nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Elektroden auf Graphitbasis, beispielsweise als Kohlepastenelektrode vorhanden sind.

12. Transducer-Array nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens eine der Sensorflächen (12_i) mit Silber/Silberchlorid beschichtet ist.

35 13. Transducer-Array nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass ein Elektrolyt vorhanden ist, der mehrere Sensorflächen (12_i) benetzt.

14. Transducer-Array nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens zwei Sensorflächen (12_i , 12_{i+1}) mit Spannung beaufschlagbar sind.

5

15. Transducer-Array nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens zwei Sensorflächen (12_i , 12_{i+1}) und eine mit Silberchlorid beschichtete Sensorfläche (12_k) als Drei-Elektrodenanordnung mit einem Potentiostaten (5) verbindbar sind, wobei die mit Silberchlorid beschichtete Sensorfläche (12_k) als Referenzelektrode dient.

10

16. Transducer-Array nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass eine separate Referenzelektrode (15) vorhanden ist, die in einen Elektrolyten eintaucht.

15

17. Transducer-Array nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens zwei Sensorflächen (12_i , 12_{i+1}) und die separate Referenzelektrode (15) mit einem Potentiostaten (5) verbindbar sind.

20

18. Transducer-Array nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die elektrisch getrennten Metallbereiche (10_i , 10_{i+1}) mit Sensorflächen (12_i , 12_{i+1}) mit Spannung beaufschlagbar sind.

25

19. Transducer-Array nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die elektrisch getrennten Metallbereiche (10_i) einer Sensorfläche (12_i) und die Referenzelektrode (15) als Drei-Elektrodenanordnung mit einem Potentiostaten (5) verbindbar sind.

30

20. Transducer-Array nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Kavitäten (3_i) biochemische Erkennungsschichten beinhalten.

35

21. Transducer-Array nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Elektrolyträume in einzelnen Kavitäten (3_i) voneinander getrennt sind.

5 22. Transducer-Array nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass eine separate Metallfläche die Kavitäten (3_i) verschließt.

10 23. Transducer-Array nach einem der einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Sensorflächen (12_i) mit einer Spannung gegenüber der zusätzlichen Metallfläche beaufschlagbar sind.

15 24. Transducer-Array nach einem der einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass pro Kavität (3_i) eine zusätzliche Sensorfläche vorhanden ist, die als Referenzelektrode dient.

20 25. Transducer-Array nach einem der einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die die Kavitäten (3_i) verschließende Metallfläche mit Silberchlorid beschichtet ist und als Referenzelektrode dient.

25 26. Verwendung eines Transducer-Arrays nach Anspruch 1 oder einem der weiteren Ansprüche als ionenselektiver Sensor.

27. Verwendung eines Transducer-Arrays nach Anspruch 1 oder einem der weiteren Ansprüche als Biosensor.

30 28. Verwendung des Transducer-Arrays nach Anspruch 27 oder Anspruch 28, wobei die Sensorflächen eine hohe katalytische Aktivität haben.

FIG 1

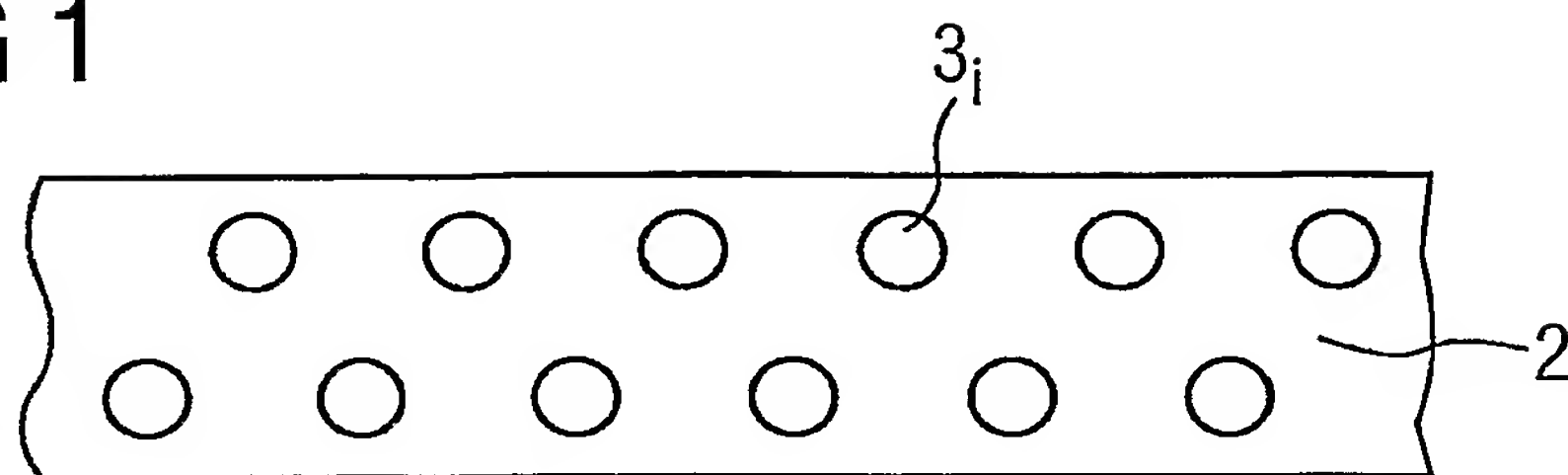


FIG 2

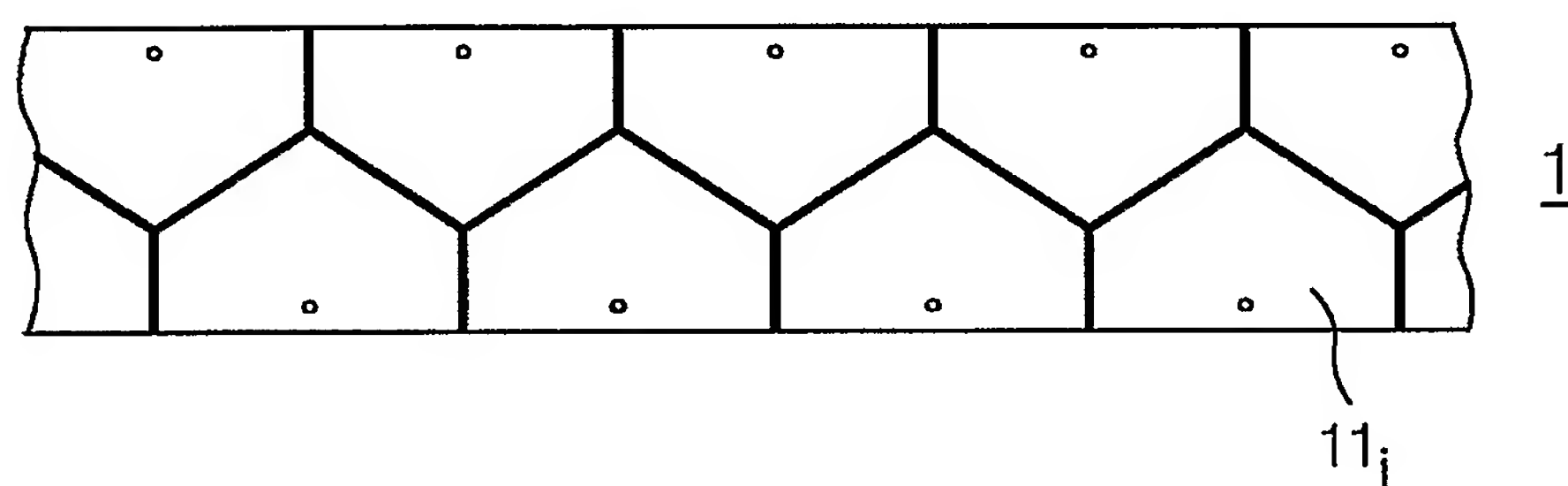


FIG 3

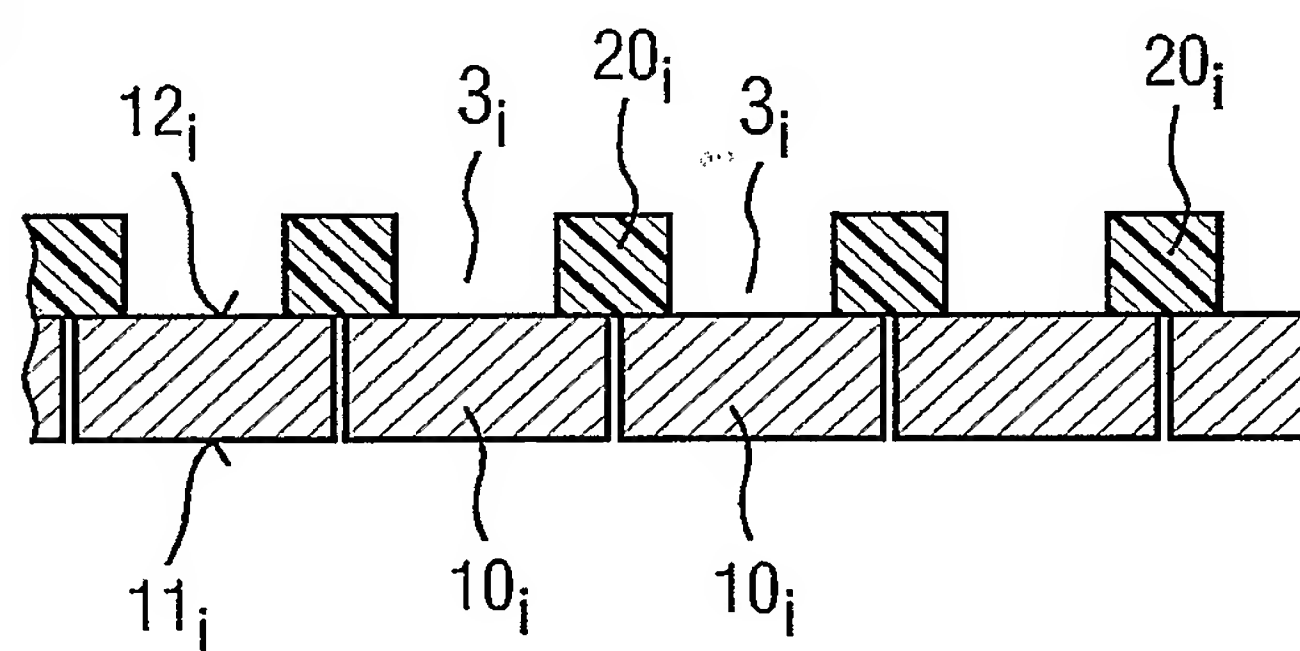


FIG 4

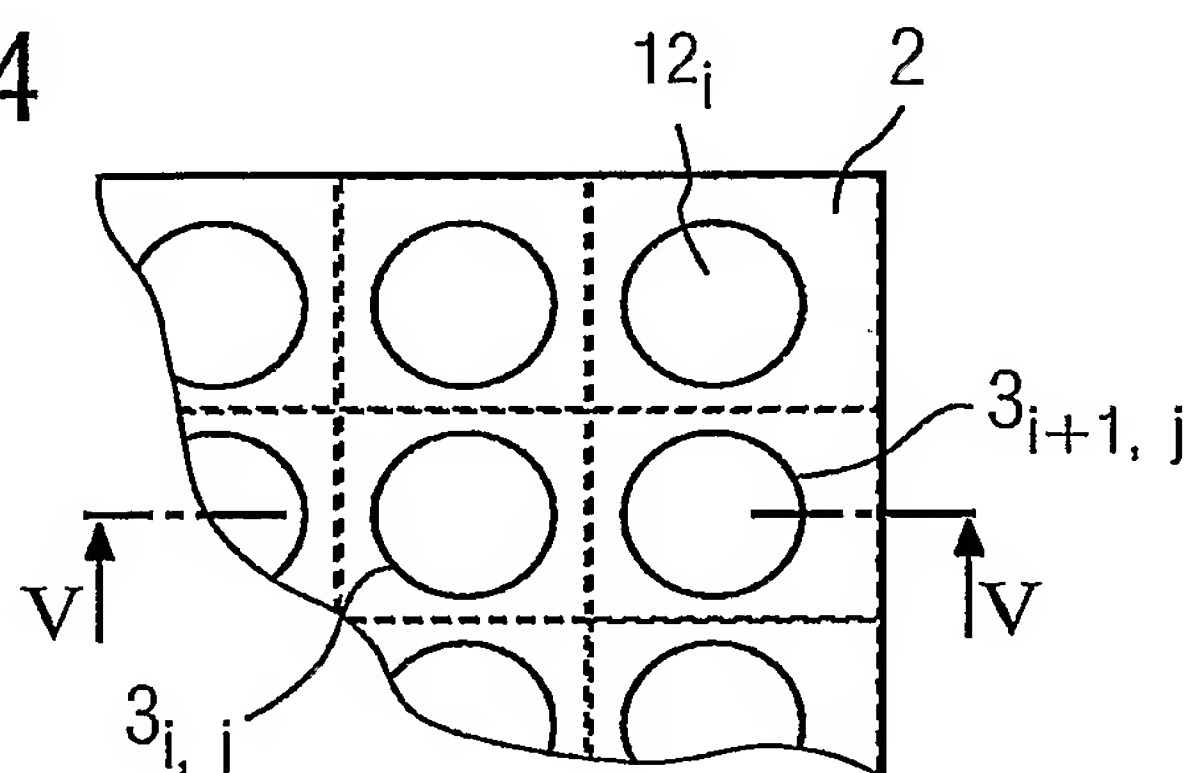


FIG 5

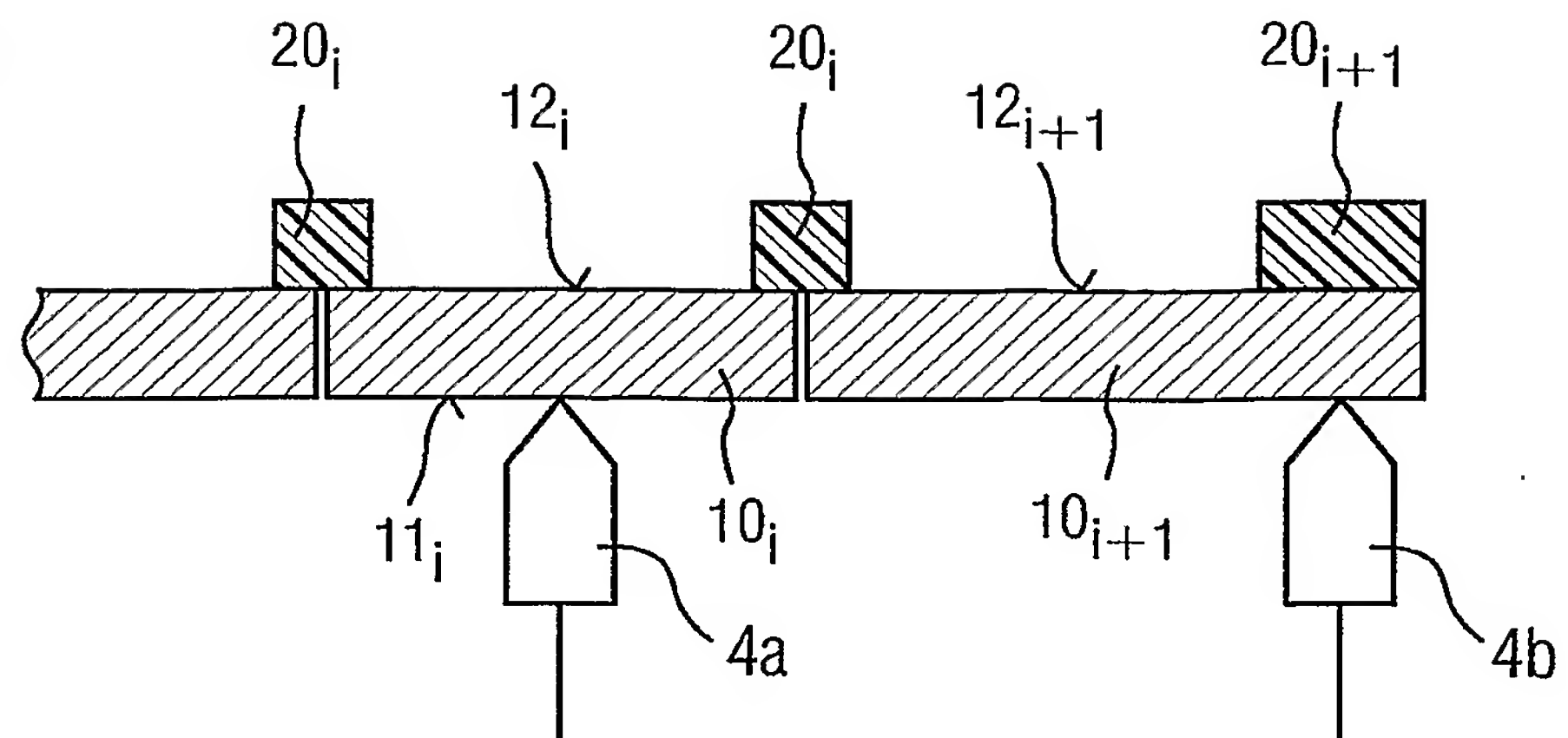


FIG 6

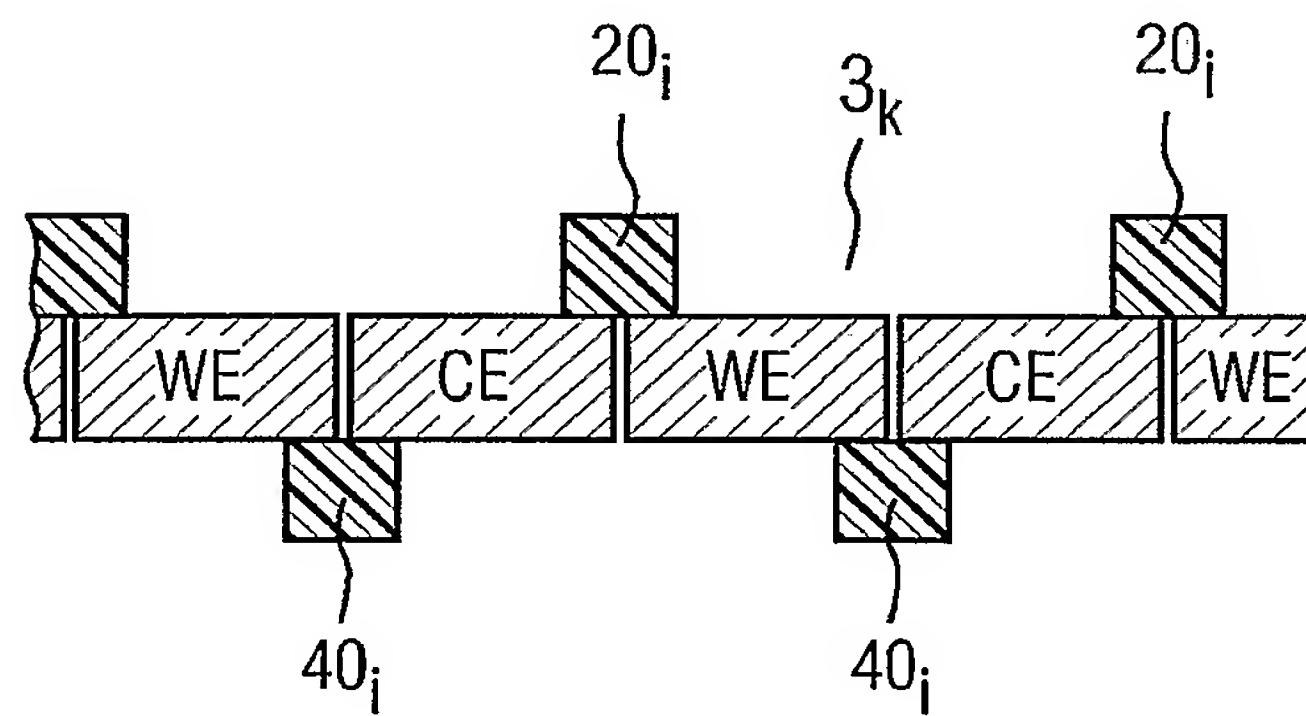


FIG 7

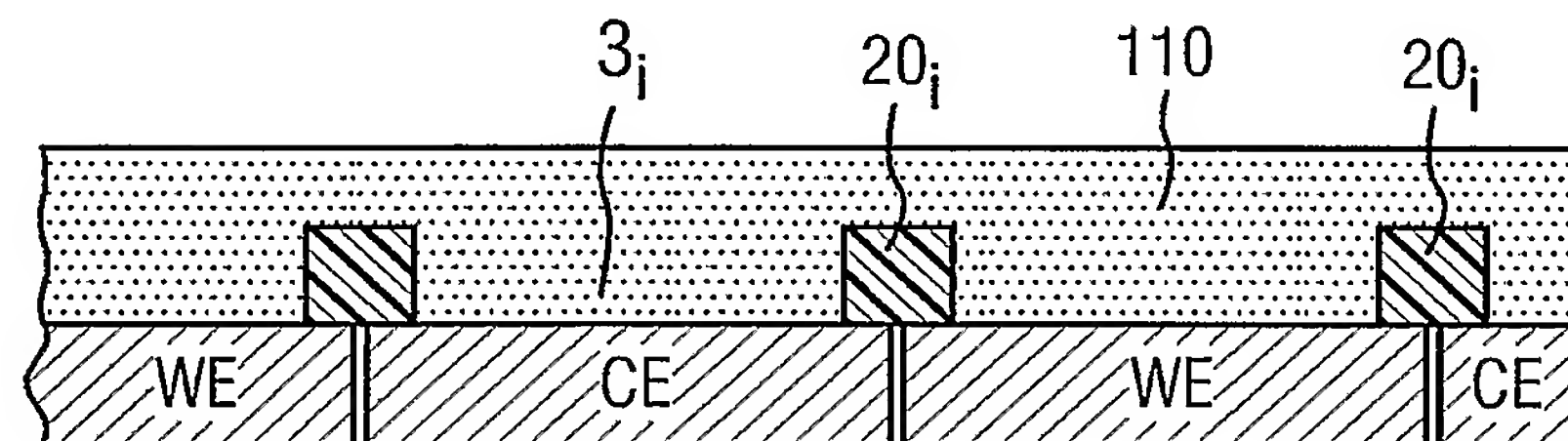


FIG 8

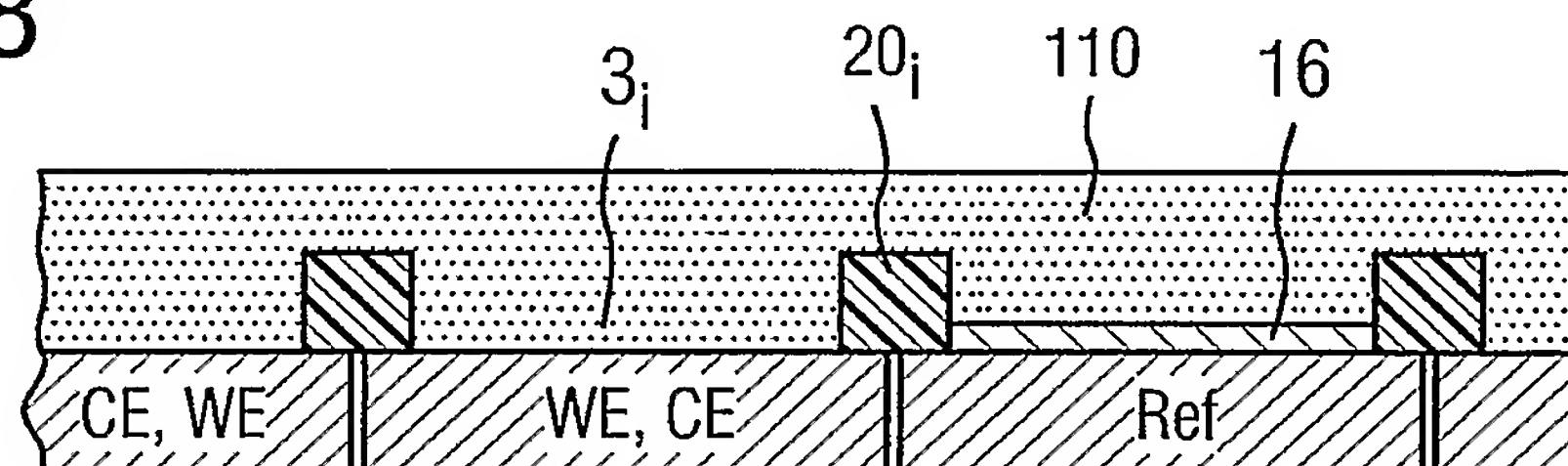


FIG 9

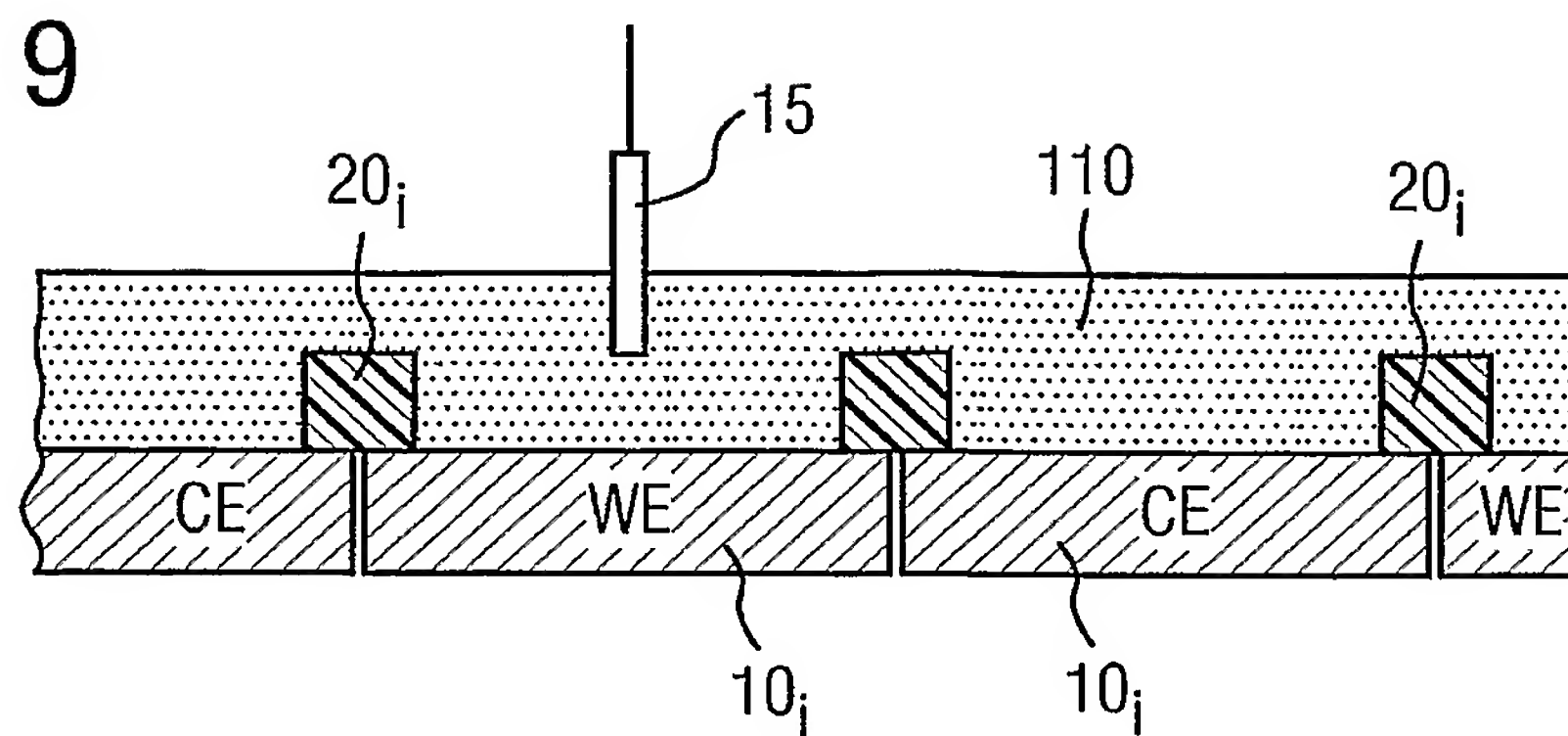


FIG 10

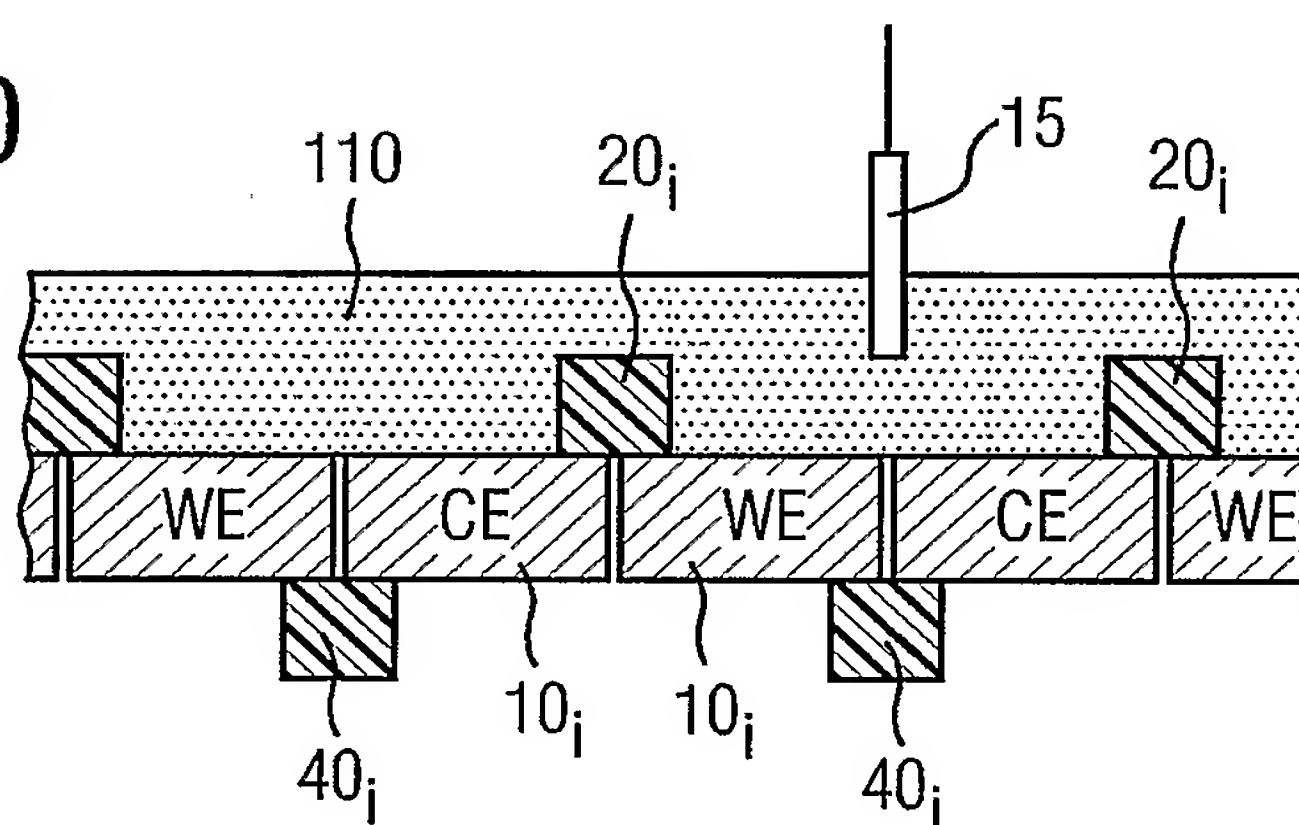


FIG 11

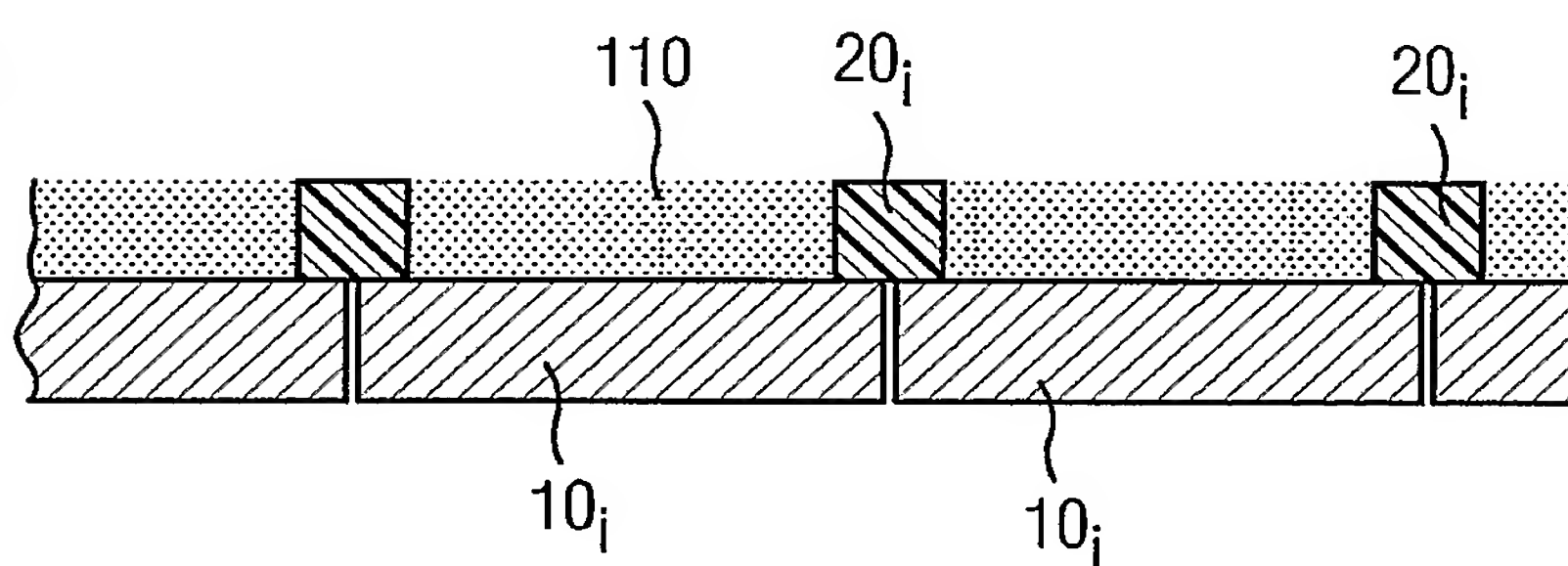


FIG 12

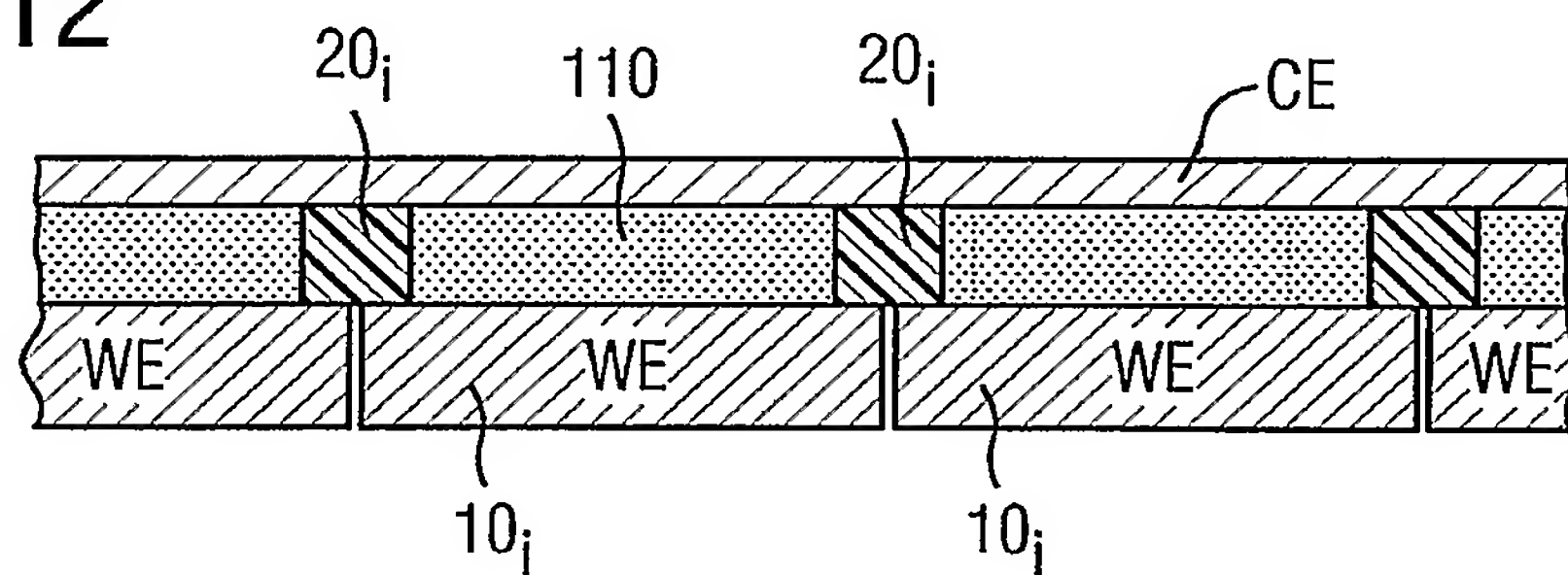


FIG 13

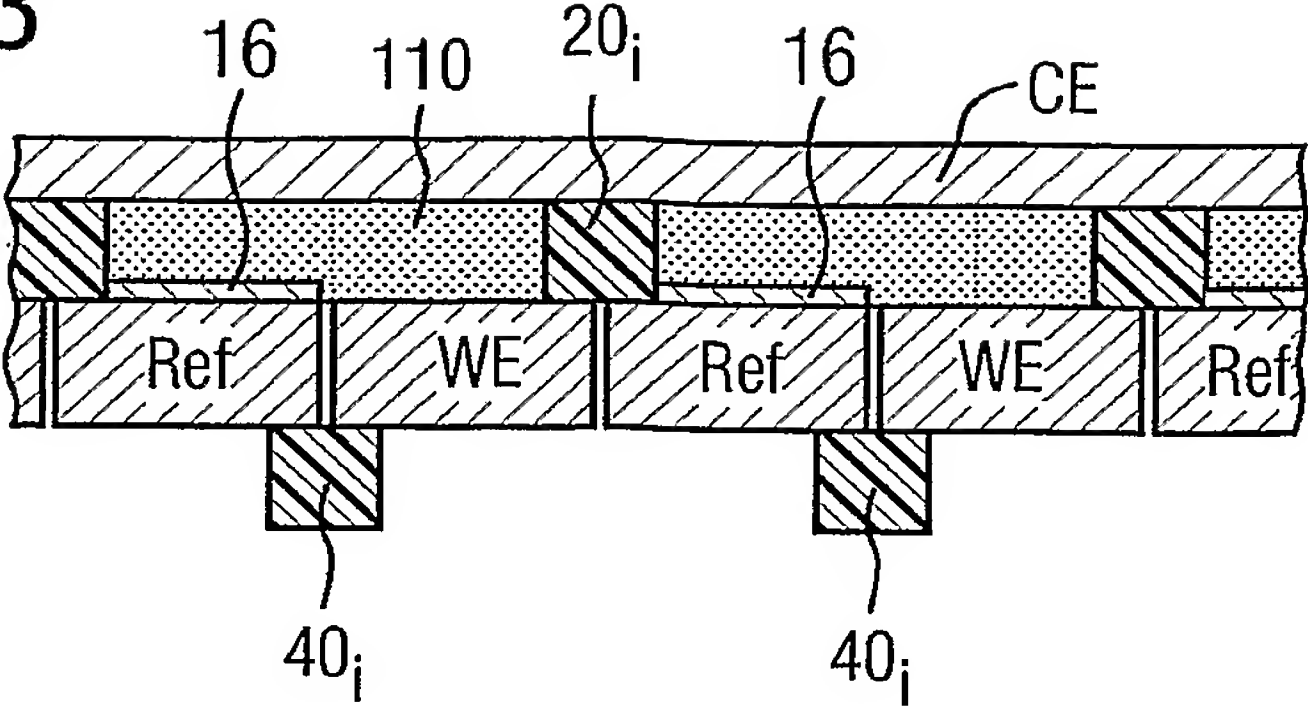


FIG 14

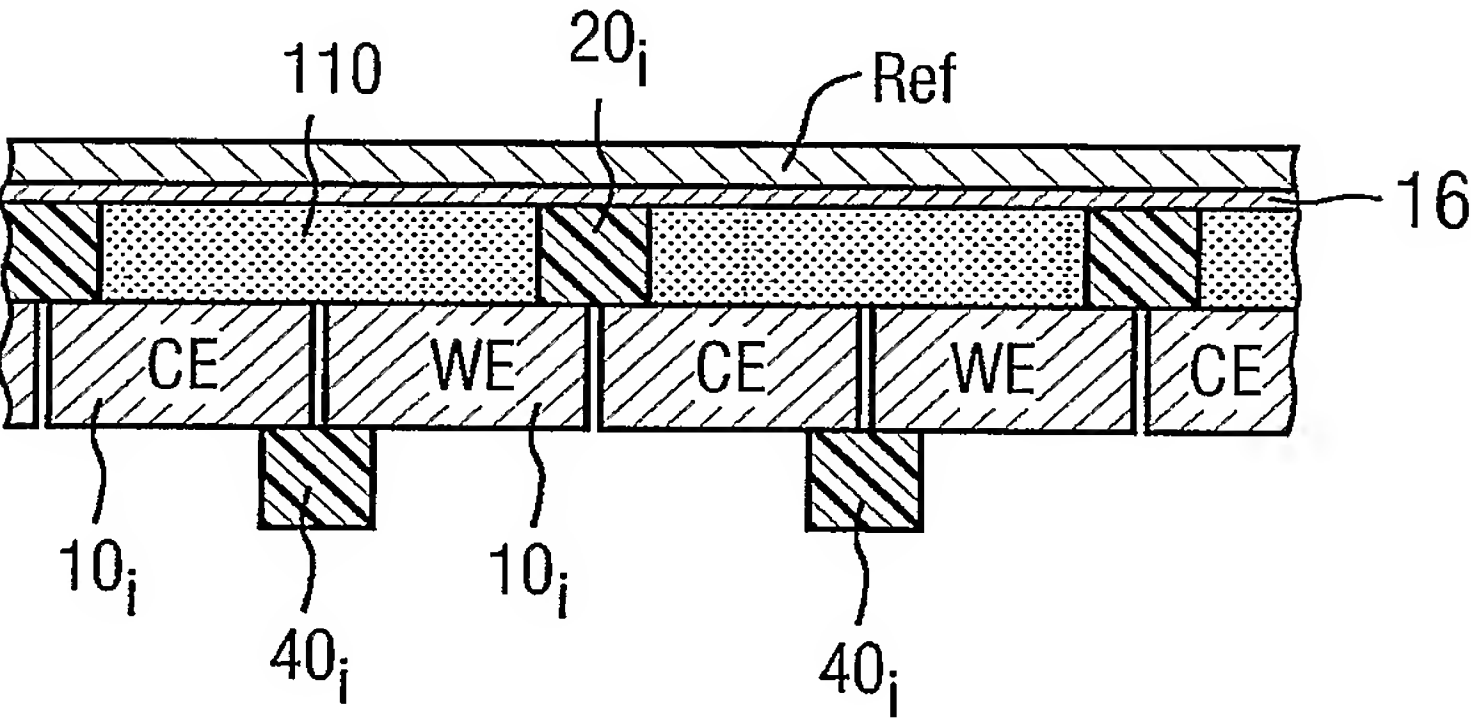


FIG 16

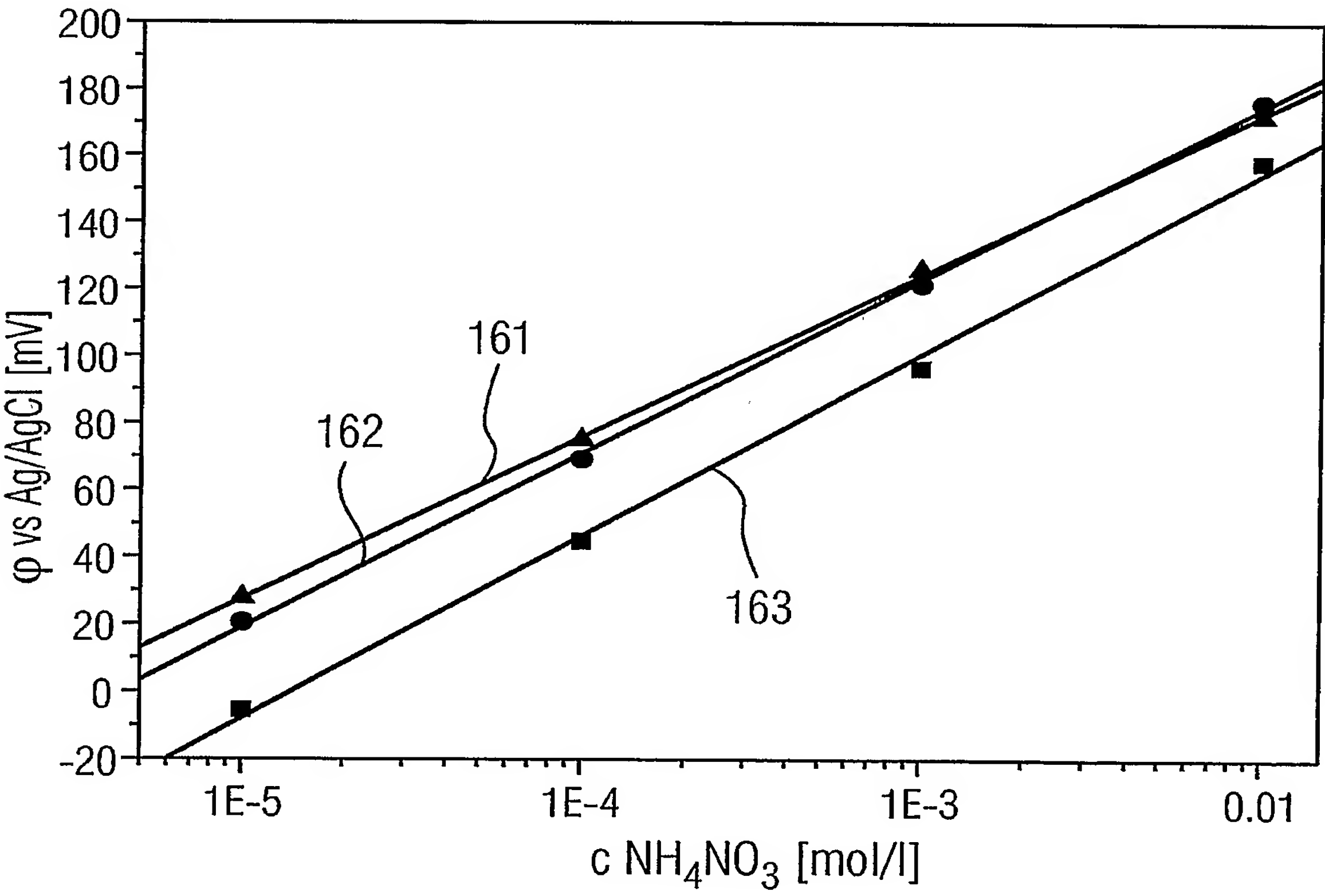


FIG 15

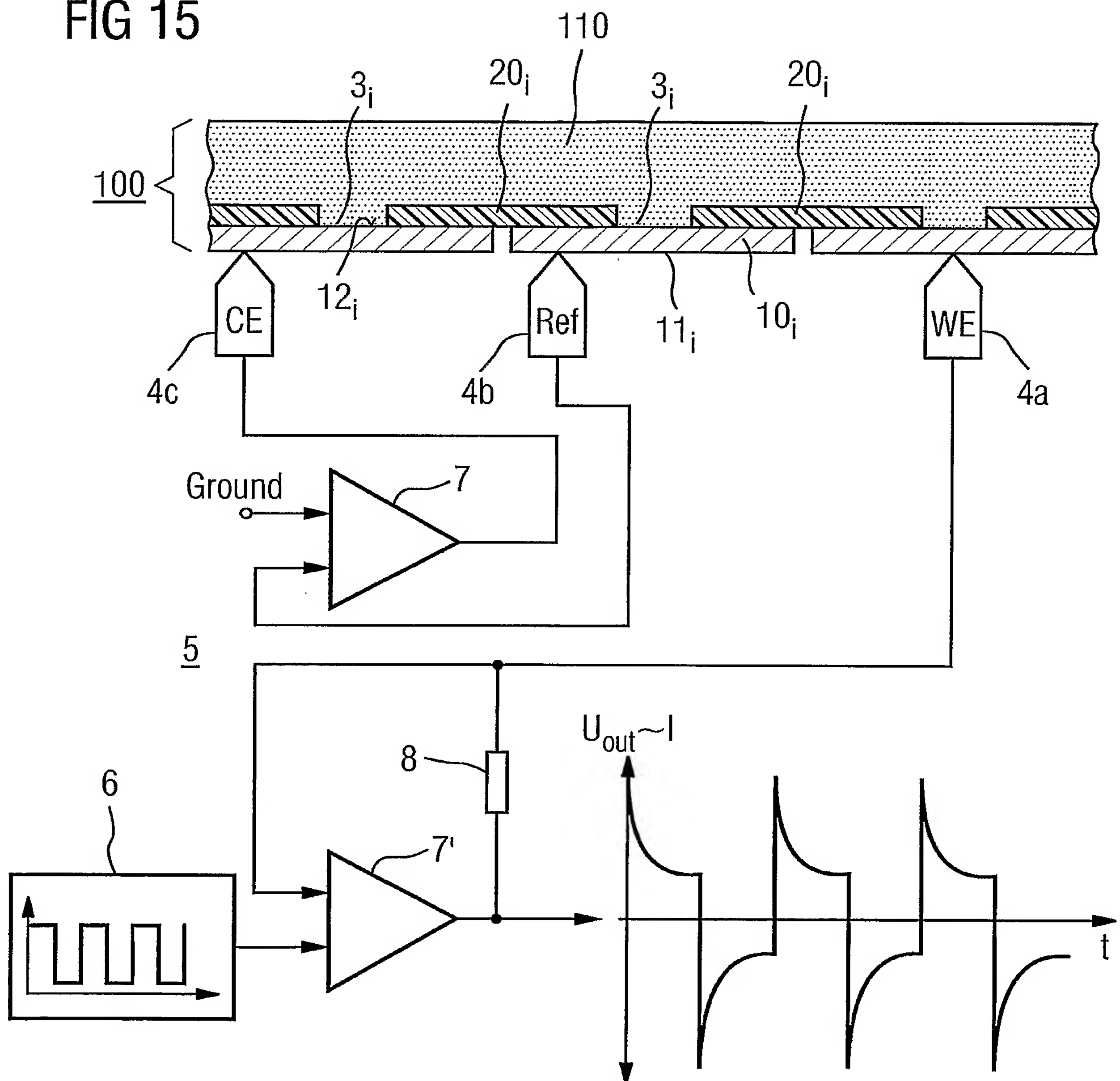
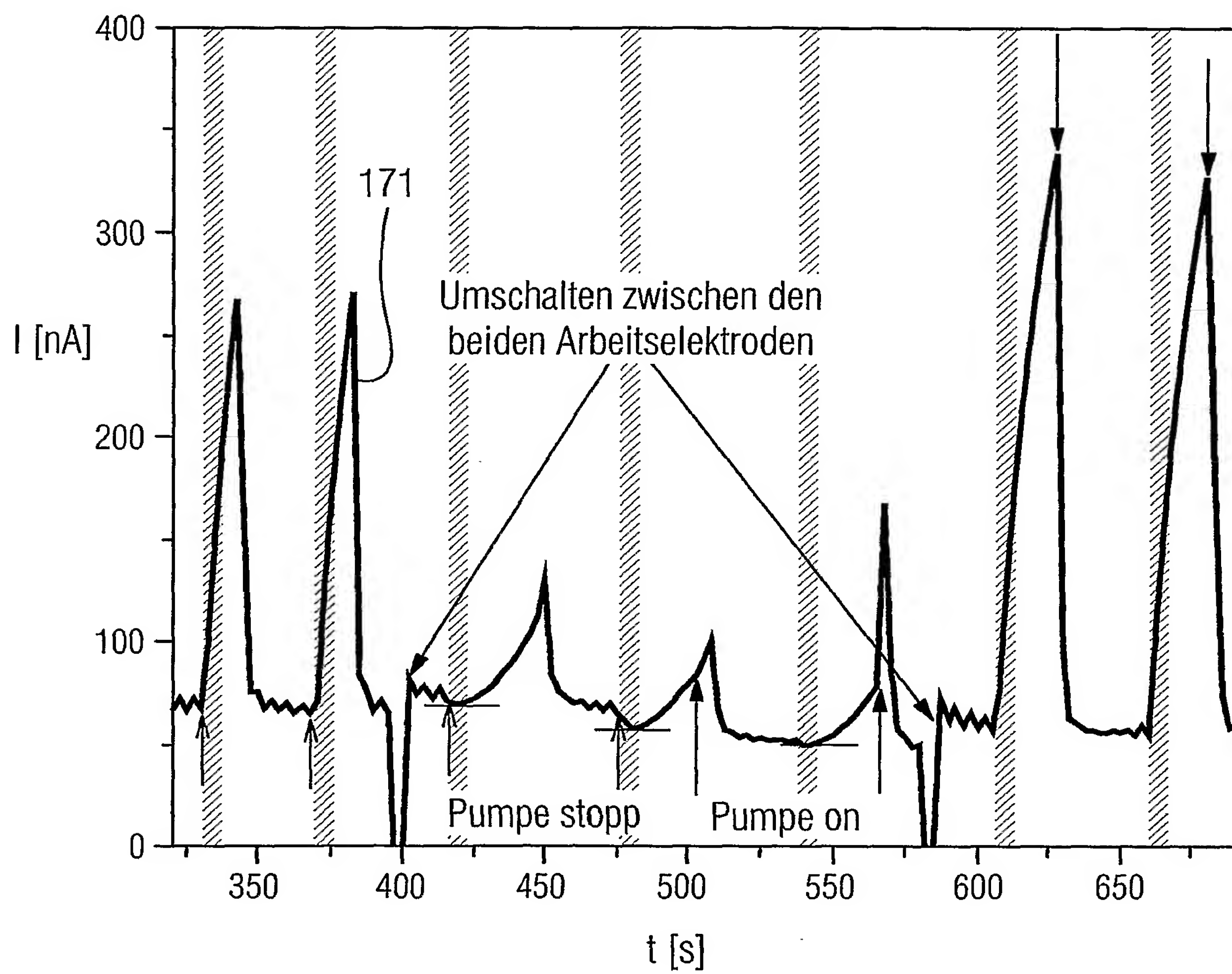


FIG 17



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/050332

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 G01N27/403

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01L G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, COMPENDEX, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/195345 A1 (BENTSEN JAMES GREGORY ET AL) 26 December 2002 (2002-12-26) paragraphs '0011!, '0012!, '0014! - '0018!, '0024!, '0051!, '0052!; figure 4	1-5, 9-11, 13, 16, 20, 21, 26-28
X	WO 03/092073 A (ALIEN TECHNOLOGY CORPORATION) 6 November 2003 (2003-11-06) paragraphs '0004!, '0013!, '0016!, '0018!, '0020!, '0021!, '0024!; figure 1c ----- -/--	1, 2



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 March 2005

Date of mailing of the international search report

04/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stussi, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/050332

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 100 09 729 A1 (GESELLSCHAFT FUER BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH) 6 September 2001 (2001-09-06) column 1, lines 6-9 column 1, lines 47-52 column 1, line 61 - line 65 -----	1
X	US 2001/007373 A1 (KADOTA YOSHINORI ET AL) 12 July 2001 (2001-07-12) paragraphs '0039!, '0046!; figure 1 -----	1
A	WO 03/043945 A (NORTH CAROLINA STATE UNIVERSITY; ROCHE DIAGNOSTICS CORPORATION; UFER,) 30 May 2003 (2003-05-30) the whole document -----	1-28
A	DE 297 17 809 U1 (KURT-SCHWABE-INSTITUT FUER MES- UND SENSORTECHNIK E.V., 04736 MEINSBER) 5 March 1998 (1998-03-05) cited in the application the whole document -----	1-28
A	DE 199 16 921 A1 (FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR FOERDERUNG DER ANGEWANDTEN FORSCHUNG EV) 19 October 2000 (2000-10-19) cited in the application the whole document -----	1-28
A	US 2002/139981 A1 (YOUNG NIGEL D) 3 October 2002 (2002-10-03) the whole document -----	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/050332

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002195345	A1	26-12-2002	US 6451191 B1 AU 7844600 A EP 1230540 A1 JP 2003515133 T WO 0136958 A1	17-09-2002 30-05-2001 14-08-2002 22-04-2003 25-05-2001
WO 03092073	A	06-11-2003	US 2003155151 A1 AU 2003234184 A1 EP 1497865 A2 WO 03092073 A2	21-08-2003 10-11-2003 19-01-2005 06-11-2003
DE 10009729	A1	06-09-2001	NONE	
US 2001007373	A1	12-07-2001	JP 3566929 B2 JP 2001267377 A SG 91324 A1 TW 518917 B	15-09-2004 28-09-2001 17-09-2002 21-01-2003
WO 03043945	A	30-05-2003	AU 2002356956 A1 CA 2467043 A1 EP 1448489 A1 WO 03043945 A1	10-06-2003 30-05-2003 25-08-2004 30-05-2003
DE 29717809	U1	05-03-1998	NONE	
DE 19916921	A1	19-10-2000	WO 0062048 A2 WO 0062047 A1 EP 1200817 A2	19-10-2000 19-10-2000 02-05-2002
US 2002139981	A1	03-10-2002	CN 1460299 A EP 1384270 A2 WO 02082555 A2 JP 2004519866 T	03-12-2003 28-01-2004 17-10-2002 02-07-2004

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/050332

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 G01N27/403

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 B01L G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, COMPENDEX, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2002/195345 A1 (BENTSEN JAMES GREGORY ET AL) 26. Dezember 2002 (2002-12-26) Absätze '0011!, '0012!, '0014! - '0018!, '0024!, '0051!, '0052!; Abbildung 4 -----	1-5, 9-11, 13, 16, 20, 21, 26-28
X	WO 03/092073 A (ALIEN TECHNOLOGY CORPORATION) 6. November 2003 (2003-11-06) Absätze '0004!, '0013!, '0016!, '0018!, '0020!, '0021!, '0024!; Abbildung 1c -----	1, 2
X	DE 100 09 729 A1 (GESELLSCHAFT FUER BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH) 6. September 2001 (2001-09-06) Spalte 1, Zeilen 6-9 Spalte 1, Zeilen 47-52 Spalte 1, Zeile 61 - Zeile 65 ----- -/-	1



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. März 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04/04/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stussi, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/050332

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2001/007373 A1 (KADOTA YOSHINORI ET AL) 12. Juli 2001 (2001-07-12) Absätze '0039!, '0046!; Abbildung 1 -----	1
A	WO 03/043945 A (NORTH CAROLINA STATE UNIVERSITY; ROCHE DIAGNOSTICS CORPORATION; UFER,) 30. Mai 2003 (2003-05-30) das ganze Dokument -----	1-28
A	DE 297 17 809 U1 (KURT-SCHWABE-INSTITUT FÜR MES- UND SENSORTECHNIK E.V., 04736 MEINSBER) 5. März 1998 (1998-03-05) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-28
A	DE 199 16 921 A1 (FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN FORSCHUNG EV) 19. Oktober 2000 (2000-10-19) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-28
A	US 2002/139981 A1 (YOUNG NIGEL D) 3. Oktober 2002 (2002-10-03) das ganze Dokument -----	1-28

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/050332

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2002195345 A1	26-12-2002	US 6451191 B1 AU 7844600 A EP 1230540 A1 JP 2003515133 T WO 0136958 A1	17-09-2002 30-05-2001 14-08-2002 22-04-2003 25-05-2001
WO 03092073 A	06-11-2003	US 2003155151 A1 AU 2003234184 A1 EP 1497865 A2 WO 03092073 A2	21-08-2003 10-11-2003 19-01-2005 06-11-2003
DE 10009729 A1	06-09-2001	KEINE	
US 2001007373 A1	12-07-2001	JP 3566929 B2 JP 2001267377 A SG 91324 A1 TW 518917 B	15-09-2004 28-09-2001 17-09-2002 21-01-2003
WO 03043945 A	30-05-2003	AU 2002356956 A1 CA 2467043 A1 EP 1448489 A1 WO 03043945 A1	10-06-2003 30-05-2003 25-08-2004 30-05-2003
DE 29717809 U1	05-03-1998	KEINE	
DE 19916921 A1	19-10-2000	WO 0062048 A2 WO 0062047 A1 EP 1200817 A2	19-10-2000 19-10-2000 02-05-2002
US 2002139981 A1	03-10-2002	CN 1460299 A EP 1384270 A2 WO 02082555 A2 JP 2004519866 T	03-12-2003 28-01-2004 17-10-2002 02-07-2004